

Wpływ drogi podażi 17 β -estradiolu i rodzaju zastosowanego doustnie gestagenu na stężenie glukozy i insuliny u kobiet po menopauzie

Influence of route of 17 β -oestradiol administration and type of gestagen used on plasma glucose and insulin concentration in postmenopausal women

Tomasz Milewicz¹, Iwona Rogatko², Dorota Skucińska¹, Józef Krzysiek¹,
Krystyna Sztefko², Ewa Kwiatkowska-Panek³, Stanisław Radowski⁴

¹Klinika Endokrynologii Ginekologicznej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie;

kierownik: prof. dr hab. n. med. Józef Krzysiek

²Zakład Biochemii Klinicznej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie; kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Krystyna Sztefko

³Oddział Ginekologiczno-Położniczy Szpitala MSWiA w Krakowie; ordynator Oddziału: lek. Paweł Romanek

⁴Klinika Endokrynologii Ginekologicznej Akademii Medycznej w Warszawie; kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Stanisław Radowski

Przegląd Menopauzalny 2006; 4: 250–256

Streszczenie

Cel pracy: prospektywne porównanie wpływu przezskórnej i doustnej podażi 17 β -estradiolu oraz rodzaju zastosowanego gestagenu na stężenia glukozy i insuliny u kobiet po menopauzie.

Materiał i metody: Badaniami objęto 62 kobiety po menopauzie, dotychczas nie stosujące HTZ, u których rozpoczęto suplementację wg następujących schematów: grupa A – 25 pacjentek, przezskórna ciągła suplementacja 17 β -estradiolem w dawce 0,05 mg/24 godz. (Oesclim 50 – Fournier-Solvay) z doustną podażą gestagenu – dydrogesteronu w dawce 5 mg/24 godz. (Duphaston – Solvay), grupa B – 10 pacjentek, doustnie 2 mg 17 β -estradiolu oraz 10 mg dydrogesteronu (Femoston-Solvay), grupa C – 17 pacjentek przezskórna ciągła suplementacja 17 β -estradiolem w dawce 0,05 mg/24 godz. (Oesclim 50 – Fournier-Solvay) z doustną podażą gestagenu – medroksyprogesteronu w dawce 5 mg/24 godz. (Gestomikron – Adamed). Grupę kontrolną (grupa D) stanowiło 10 pacjentek bez leczenia. Badania kliniczne i laboratoryjne wykonano u każdej z kobiet przed rozpoczęciem badania w 6. i 12. mies. jego trwania. W warunkach podstawowych oznaczono stężenie FSH, estradiolu, insuliny i glukozy. W trakcie doustnego testu obciążenia glukozą (OGTT) oznaczano stężenie glukozy oraz insuliny.

Wyniki: W grupie A 12 mies. leczenia obniżyło średnie stężenie glukozy w 60. min OGTT. W grupie B 12 mies. leczenia obniżyło średnie stężenie glukozy na czczo. W grupie C średnie stężenie insuliny na czczo oraz w 60. min po obciążeniu było w 12. mies. leczenia wyższe niż w chwili rozpoczęcia badania. W grupie kontrolnej nie obserwowano zmian średnich stężeń glukozy i insuliny w surowicy.

Wniosek: Rodzaj zastosowanego gestagenu w hormonalnej terapii zastępczej w większym stopniu niż droga podażi estradiolu może mieć wpływ na zmiany metabolizmu insuliny i glukozy u kobiet po menopauzie.

Słowa kluczowe: 17 β -estradiol, dydrogesteron, medroksyprogesteron, glukoza, insulina, kobiety po menopauzie

Summary

Aim: Comparison of the influence of transdermal and oral route of 17 β -oestradiol administration and type of gestagen on plasma glucose and insulin concentration in postmenopausal women.

Materials and methods: 62 women were enrolled in the study. Group A – 25 women received transdermal 17 β -oestradiol (Oesclim 50 – Fournier-Solvay) combined with 5 mg oral dydrogesterone daily (Duphaston – Solvay). Group B – 10 women received oral 17 β -oestradiol combined with 10 mg of dydrogesterone daily administration (Femoston-Solvay). Group C – 17 women received transdermal 17 β -oestradiol (Oesclim 50 – Fournier-Solvay)

Adres do korespondencji:

dr n. med. **Tomasz Milewicz**, Klinika Endokrynologii Ginekologicznej, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Kopernika 23, 31-501 Kraków, e-mail: momilewi@cyf-kr.edu.pl

combined with 5 mg daily oral medroxyprogesterone (Gestomikron – Adamed). Group D – 10 women without treatment. Basic plasma FSH, oestradiol, glucose and insulin as well as glucose and insulin at the 60th minute of OGTT were measured initially and at the 6th and 12th month of the study.

Results: The mean plasma glucose level during OGTT was reduced after 12 months of replacement therapy in group A. Mean plasma fasting glucose was reduced also after 12 months of oral replacement therapy in group B. The mean plasma fasting and glucose stimulated insulin concentrations were higher after 12 months of replacement therapy in group C. No changes in plasma glucose and insulin concentrations were observed in control group D.

Conclusion: Administration of hormone replacement therapy may influence the metabolism of glucose and insulin in postmenopausal women according to the type of gestagen applied.

Key words: 17 β -oestradiol, dydrogesterone, medroxyprogesterone, glucose, insulin, postmenopausal women

Wstęp

Obniżenie stężenia estrogenów (okres pomenopauzalny), jak również ich nadmiar (stosowanie doustnych dwuskładnikowych tabletek antykoncepcyjnych) wywiera niekorzystny wpływ na metabolizm węglowodanów u kobiet [1]. W okresie pomenopauzalnym, wraz z fizjologicznym obniżaniem się stężenia estrogenów zmniejsza się również wydzielanie insuliny z komórek β wysp Langerhansa trzustki [2]. Bezpośrednim bodźcem wydzielania insuliny jest wzrost stężenia glukozy we krwi przepływającej przez trzustkę. Regulacja wydzielania tego polipeptydu jest procesem złożonym i biorą w niej udział, oprócz glukozy także hormony jelitowe, inne hormony trzustkowe i klasyczne neurotransmitery. Obniżenie wydzielania insuliny z komórek β wysp Langerhansa trzustki, u kobiet po menopauzie, może jednak w grupie kobiet zagrożonych zwiększonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy wywołać pełnoobjawową cukrzycę typu 2 [3].

W okresie tym obserwowany może być wzrost czasu półtrwania cząsteczki insuliny [2]. Wzrost stężenia insuliny zależny jest w większym stopniu od czasu trwania okresu pomenopauzalnego, a nie samego wieku kobiet [1]. Zmiany rozmieszczenia tkanki tłuszczowej, które także związane są z obniżeniem stężenia estrogenów mogą przyczyniać się do wzrostu oporności receptora insulinowego [1]. Podwyższenie stężenia insuliny w surowicy krwi w tym okresie związane jest z obniżeniem eliminacji insuliny z surowicy, opornością receptora insulinowego, jak również z obniżeniem wychwytu wątrobowego tego hormonu [1].

Estradiol zwiększa wydzielanie insuliny z komórek β wysp Langerhansa trzustki w odpowiedzi na zmiany poziomu glikemii, a brak tego hormonu u kobiet po menopauzie może stanowić jeden z czynników rozwoju cukrzycy typu 2 [3]. Shadoan i wsp. [4] wykazali na modelu zwierzęcym, że zastosowanie medroksyprogesteronu (MPA) wraz z estrogenami skoniugowanymi (CEE) obniżało ekspresję przekaźnika glukozy 4 (GLUT 4), natomiast nie wpłynęło na ekspresję receptora insulinowego, substratu receptora insuliny 1 i 2 (IRS-1, IRS-2) oraz podjednostki p85 kinazy 3-fosfatydyloinozytolu. Margolis i wsp. [5] analizując wyniki badania WHI stwierdzili

obniżenie zapadalności na cukrzycę typu 2 w grupie 15 641 kobiet po menopauzie, które przyjmowały doustnie CEE wraz z MPA. Bonds i wsp. [6] także analizując wyniki badania WHI stwierdzili, że zastosowanie doustnej HTZ w pierwszym roku jej stosowania polepszyło wrażliwość receptora insulinowego. Efekt ten zanikał w 3. i 6. roku stosowania. Dodatek MPA do CEE obniżał ich korzystny wpływ na zapadalność na cukrzycę [6]. Bonds i wsp. [6] przestrzegają jednak przed zastosowaniem wyłącznie CEE jako prewencji cukrzycy. Goodrow i wsp. [7] stosując metody analizy regresji, wykazali w grupie 34 pacjentek po menopauzie przyjmujących doustną (CEE+MPA) hormonalną terapię zastępczą (HTZ), że niezależnymi czynnikami prognostycznymi pogorszenia wrażliwości receptora insulinowego była HTZ oraz wysoka wyjściowa wrażliwość receptora insulinowego. Crespo i wsp. [8] w grupie 2786 kobiet po menopauzie, uczestniczących w badaniu NHANES III wykazali, iż stosowanie HTZ ułatwiało kontrolę glikemii w trakcie leczenia cukrzycy typu 2 w porównaniu do kontroli glikemii u kobiet, które nie stosowały HTZ. Wpływ złożonej hormonalnej terapii zastępczej na stężenie glukozy i insuliny zależy od rodzaju i drogi podaży estrogenów oraz rodzaju zastosowanego progestagenu. Godsland [9] sugerował, że progesteron w dawkach stosowanych w HTZ nie wykazuje wpływu na metabolizm węglowodanów. Araujo i wsp. [10] także nie stwierdzili negatywnego wpływu dodatku 300 mg mikronizowanego progesteronu tak do doustnej, jak i przezskórnej podaży estrogenów na metabolizm węglowodanów u kobiet po menopauzie z cukrzycą typu 2. Cheung [11] wykazał natomiast, iż dodatek 200 mg mikronizowanego progesteronu w doustnej terapii estradiolem zwiększył stężenie insuliny na czczo. Pomiar oporności insulinowej wykonany przez Elkind-Hirsch i wsp. [12] w trakcie łącznej terapii estrogenami i levonorgestrem lub medroksyprogesteronem wykazał jej wzrost. Wyjaśnieniem tego zjawiska wydaje się być ich aktywność glukokortykoidowa [13]. Łączna podaż estradiolu i norethisteronu nie zmieniała poziomów glikemii i insulinemii w trakcie doustnego testu obciążenia glukozą u pacjentek tak z cukrzycą, jak również u kobiet z prawidłową tolerancją glukozy [14]. Kawecka-Jaszcz i wsp. [15] w grupie 40 kobiet

po menopauzie z nadciśnieniem tętniczym nie wykazali zmian poziomu glikemii i insulinemii w teście doustnego obciążenia glukozą, w czasie rocznej suplementacji przezskórnej 17 β -estradiolem i octanem norethisteronu (NETA). Podobne efekty braku wpływu na stężenie glukozy i insuliny w trakcie dożylnego testu obciążenia glukozą obserwował Godsland i wsp. [16] przy podawaniu przezskórnie estradiolu i octanu norethisteronu. Doustna, łączna, sekwencyjna suplementacja estradiolu i octanu norethisteronu podnosiła wrażliwość na insulinę tylko w trakcie izolowanego podawania estradiolu [17]. W tym badaniu wydzielanie trzustkowej insuliny, jak również jej wątrobowa eliminacja były większe także po dodaniu octanu norethisteronu (NETA), bez względu na drogę podania estradiolu [17]. Davidson i wsp. [18] opisali wzrost stężenia insuliny i peptydu C w surowicy kobiet po menopauzie po dodaniu NETA do doustnie stosowanego estradiolu, który podany oddzielnie doprowadził do obniżenia stężenia tych parametrów w surowicy. Li i wsp. [19] udowodnili natomiast, że doustne przyjmowanie 1 mg estradiolu wraz z 0,5 mg octanu norethisteronu spowodowało obniżenie stężenia insuliny na czczo.

Podanie dydrogesteronu w dawce 20 mg wraz ze skoniugowanymi estrogenami nie wpływa na stężenie glukozy i insuliny w doustnym teście obciążenia glukozą [20]. Natomiast suplementacja dydrogesteronem w niższej dawce 10 mg wraz z 2 mg estradiolu nie wpływała na poziom glukozy na czczo. Spowodowała natomiast obniżenie stężenia insuliny i wzrost stężenia C-peptydu na czczo [21]. Sztefko i wsp. [22] stosując doustną i przezskórną suplementację 17 β -estradiolem wraz z doustną podażą dydrogesteronu wykazali, iż te rodzaje HTZ wpływają nie tylko na zmiany stężeń glukozy i insuliny, lecz także na peptydy przewodu pokarmowego, regulujące glikemię i insulinemię.

Cel pracy

Celem pracy było prospektywne porównanie wpływu 12-miesięcznej przezskórnej i doustnej podaży 17 β -estradiolu oraz 2 typów gestagenów (dydrogesteronu i medroksyprogesteronu) na stężenia glukozy i insuliny u kobiet po menopauzie.

Pacjentki

Badaniami objęto 62 kobiety w wieku od 47 do 66 lat (średnia wieku 57,9 \pm 5,6 lat). Żadna z pacjentek uczestniczących w badaniu nie otrzymywała wcześniej hormonalnej terapii zastępczej. Wykonane badania internistyczne i ginekologiczne nie wykazały przeciwwskazań do zastosowania hormonalnej terapii zastępczej. Wszystkie kobiety wyraziły zgodę na udział w badaniach i zostały poinformowane o ewentualnych skutkach ubocznych terapii.

Sposób leczenia

Pacjentki podzielono na 4 grupy. Grupę A stanowiło 25 pacjentek, które otrzymywały przezskórną ciągłą suplementację 17 β -estradiolem w dawce 0,05 mg/24 godz. (Oesclim 50 – Fournier-Solvay) wraz z doustną podażą gestagenu – dydrogesteronu w dawce 5 mg/24 godz. (Duphaston – Solvay). Grupa B to 10 pacjentek, które otrzymywały doustnie 2 mg 17 β -estradiolu oraz 10 mg dydrogesteronu (Femoston – Solvay). Grupa C obejmowała 17 pacjentek, które otrzymywały przezskórną ciągłą suplementację 17 β -estradiolem w dawce 0,05 mg/24 godz. (Oesclim 50 – Fournier – Solvay) wraz z doustną podażą gestagenu – medroksyprogesteronu w dawce 5 mg/24 godz. (Gestomikron – Adamed). Grupę kontrolną (grupa D) stanowiło 10 pacjentek, które nie wyraziły zgody na zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej i zostały poddane obserwacji klinicznej.

Przed rozpoczęciem badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej.

Metodyka

Badania kliniczne i laboratoryjne wykonano u każdej z kobiet 3-krotnie w ciągu 12 mies.:

- a) przed włączeniem do badania i wprowadzeniem leku,
- b) po 6 mies. stosowania leczenia,
- c) po 12 mies. stosowania leczenia.

W grupie kontrolnej kobiet obserwacje kliniczne prowadzone były w tych samych odstępach czasu co w grupach badanych.

W warunkach podstawowych, na czczo (12 godz. od ostatniego posiłku lub napoju) o godzinie 8 rano pobierano u każdej z pacjentek, przed rozpoczęciem stosowania HTZ lub obserwacji, krew żylną. W surowicy wykonywano oznaczenia stężenia FSH, estradiolu, insuliny i glukozy. U wszystkich pacjentek wykonywano test obciążenia glukozą (OGTT), ponownie pobierano krew i oznaczano stężenie glukozy oraz insuliny w 60. min po obciążeniu. Badania prowadzono przez rozpoczęciem HTZ oraz w 6. i 12. mies. jej stosowania oraz w tych samych punktach czasowych obserwacji klinicznej w grupie D.

Przygotowanie materiału do badań

Krew pobierano do probówek plastikowych w ilości 1 mL na skrzep. Następnie wirowano w wirówce (Heraeus, Niemcy) z szybkością 3000 obr./min. Po odwirowaniu surowicę przenoszono do czystych suchych probówek i wykonywano oznaczenia.

Oznaczenia

Stężenie 17 β -estradiolu oznaczano przy użyciu gotowych zestawów odczynnikowych firmy Orion Diagnostica (Finlandia) metodą radioimmunologiczną (RIA) pre-

Tab. I. Charakterystyka kliniczna pacjentek przed rozpoczęciem ciągłej przezskórnej suplementacji 17β-estradiolu wraz z doustną podażą dydrogesteronu (grupa A), grupy pacjentek przed rozpoczęciem doustnej ciągłej suplementacji 17β-estradiolu wraz z doustną podażą dydrogesteronu (grupa B), grupy pacjentek przed rozpoczęciem suplementacji ciągłej przezskórnej 17β-estradiolu z doustnym podaniem medroksyprogesteronu (grupa C) oraz pacjentek grupy kontrolnej (grupa D) przed rozpoczęciem badania

| Parametr | Grupa A (n=25) | Grupa B (n=10) | Grupa C (n=17) | Grupa D (n=10) | P |
|---------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----|
| wiek [lat] | 52,8±5,2 | 54,2±3,7 | 51,2±9,1 | 56,1±4,2 | NS |
| BMI | 27,6±4,7 | 27,3±3,0 | 25,9±4,1 | 27,7±7,7 | NS |
| WHR | 0,79±0,05 | 0,80±0,02 | 0,80±0,06 | 0,81±0,08 | NS |
| FSH [IU/L] | 68,9±20,6 | 63,2±24,4 | 67,92±44,0 | 62,5±32,3 | NS |
| estradiol [ng/L] | 15,4±3,65 | 16,4±10,3 | 12,8±5,5 | 12,9±4,0 | NS |
| glukoza na czczo [mmol/L] | 5,4±1,0 | 5,5±0,7 | 4,8±0,6 | 5,9±1,0 | NS |
| insulina na czczo [mU/L] | 7,8±4,6 | 8,2±5,5 | 6,4±2,7 | 7,6±4,4 | NS |

Tab. II. Wpływ zastosowania łącznej, ciągłej podaży przezskórnej 17β-estradiolu oraz doustnej dydrogesteronu (Grupa A), jak również wpływ 12-miesięcznej obserwacji grupy kontrolnej na parametry charakterystyki klinicznej

| parametr | GRUPA A n=25 | | | | GRUPA KONTROLNA n=10 | | | |
|------------------|--------------------|-----------------|------------------|--------|-------------------------|-----------|-----------|----|
| | przed leczeniem | 6. mies. HTZ | 12. mies. HTZ | p | wizyta I | 6. mies. | 12. mies. | p |
| wiek [lat] | 52,8±5,2 | | | | 56,1±4,2 | | | |
| BMI | 27,6±4,7 | 27,8±4,5 | 27,8±4,7 | NS | 27,7±7,7 | 27,8±7,6 | 27,7±7,7 | NS |
| WHR | 0,79±0,05 | 0,81±0,07 | 0,80±0,05 | NS | 0,81±0,08 | 0,80±0,06 | 0,81±0,07 | NS |
| FSH [U/l] | 68,9±20,6 | 47,7±25,0 | 51,1±20,6 | <0,05 | 62,5±32,3 | 67,3±30,1 | 64,7±32,1 | NS |
| estradiol [ng/l] | 15,4±3,65 | 48,6± 23,1 | 43,9 ± 20,7 | <0,001 | 12,9±4,0 | 12,7±10,2 | 14,3±11,6 | NS |

czyż metody 2,3% i czułość metody 2,1 pg/ml. Oznaczenia FSH (folikuliny) wykonywano przy użyciu również gotowych zestawów odczynnikowych firmy Orion Diagnostica (Finlandia) metodą immunoradiometryczną (IRMA) przy czułości metody 8,2 mIU/ml i precyzji 5,3%. Oznaczenie stężenia insuliny przeprowadzono metodą immunoradiometryczną IRMA z zastosowaniem gotowych zestawów odczynnikowych firmy Biosource Europe SA (Belgia) precyzja metody 1,6%, czułość metody 2,4 μU/ml. Oznaczania stężenia glukozy wykonywano bezpośrednio po pobraniu, metodą enzymatyczną z oksydazą glukozy na analizatorze Vitros 250 firmy Johnson-Johnson (sucha chemia) precyzja metody 1,1%, czułość metody 1,3 mmol/ml.

Analiza statystyczna

Obliczenia wartości średnich i odchyłeń standardowych wykonano w programie MS Excel 2000. Wyniki uzyskane w badanych grupach po sprawdzeniu normalności rozkładu porównywano za pomocą testu t-Studenta. Za poziom istotności statystycznej przyjęto $p < 0,05$.

Wyniki

W chwili rozpoczęcia badania wszystkie grupy nie różniły się między sobą pod względem ocenianych parametrów (tab. I). Zastosowanie przezskórnej ciągłej suplementacji 17β-estradiolu wraz z ciągłą podażą doustną dydrogesteronu spowodowało w grupie A wzrost stężenia estradiolu w surowicy (z 15,4±3,65 pg/mL do 48,6±23,1 pg/mL; $p < 0,001$) i jednocześnie obniżenie stężenia FSH (z 68,9±20,6 mIU/mL do 47,7±25,0 mIU/mL; $p < 0,01$). W grupie B (doustna podaż 17β-estradiolu oraz dydrogesteronu) również wystąpiło obniżenie stężenia FSH (z 63,2±24,4 mIU/mL do 29,2±10,5 mIU/mL; $p < 0,01$) w surowicy przy jednoczesnym wzroście stężenia estradiolu (z 16,4±10,3 pg/mL do 158,6±88,3 pg/mL; $p < 0,01$). Przezskórna suplementacja 17β-estradiolu wraz z doustną podażą octanu medroksyprogesteronu także obniżyła stężenie FSH (z 87,92±44,0 mIU/mL do 50,1±28,3 mIU/mL; $p < 0,05$) w surowicy i spowodowała wzrost stężenia estradiolu (z 12,8±5,5 pg/mL do 52,2±45,4 pg/mL $p < 0,05$). W grupie kontrolnej nie zanotowano różnic statystycznie znaczących oznaczanych parametrów. W żadnej z bada-

Tab. III. Wpływ zastosowania łącznej ciągłej podaży doustnej 17 β -estradiolu wraz z dydrogesteronem (grupa B) oraz wpływ 12-miesięcznej obserwacji grupy kontrolnej na parametry charakterystyki klinicznej

| parametr | GRUPA C n=10 | | | | GRUPA KONTROLNA n=10 | | | |
|------------------|--------------------|------------------|------------------|-------|-------------------------|-----------------|-----------------|----|
| | przed leczeniem | 6. mies. HTZ | 12. mies. HTZ | p | wizyta I | 6. mies. | 12. mies. | p |
| wiek [lat] | 54,2 \pm 3,7 | | | | 56,1 \pm 4,2 | | | |
| BMI | 27,3 \pm 3,0 | 26,1 \pm 3,8 | 26,7 \pm 4,2 | NS | 27,7 \pm 7,7 | 27,8 \pm 7,6 | 27,7 \pm 7,7 | NS |
| WHR | 0,80 \pm 0,02 | 0,80 \pm 0,09 | 0,81 \pm 0,04 | NS | 0,81 \pm 0,08 | 0,80 \pm 0,06 | 0,81 \pm 0,07 | NS |
| FSH [U/l] | 63,2 \pm 24,4 | 29,2 \pm 10,5 | 32,2 \pm 19,4 | <0,01 | 62,5 \pm 32,3 | 67,3 \pm 30,1 | 64,7 \pm 32,1 | NS |
| estradiol [ng/l] | 16,4 \pm 10,3 | 132,6 \pm 84,9 | 158,6 \pm 88,3 | <0,01 | 12,9 \pm 4,0 | 12,7 \pm 10,2 | 14,3 \pm 11,6 | NS |

Tab. IV. Wpływ zastosowania łącznej ciągłej podaży przezskórnej 17 β -estradiolu oraz doustnej medroksyprogesteronu (grupa C) oraz wpływ 12-miesięcznej obserwacji grupy kontrolnej na parametry charakterystyki klinicznej

| parametr | GRUPA C n=17 | | | | GRUPA KONTROLNA n=10 | | | |
|------------------|--------------------|-----------------|------------------|-------|-------------------------|-----------------|-----------------|----|
| | przed leczeniem | 6. mies. HTZ | 12. mies. HTZ | p | wizyta I | 6. mies. | 12. mies. | p |
| wiek [lat] | 51,2 \pm 9,1 | | | | 56,1 \pm 4,2 | | | |
| BMI | 25,9 \pm 4,1 | 26,1 \pm 3,8 | 26,7 \pm 4,2 | NS | 27,7 \pm 7,7 | 27,8 \pm 7,6 | 27,7 \pm 7,7 | NS |
| WHR | 0,80 \pm 0,06 | 0,80 \pm 0,06 | 0,81 \pm 0,07 | NS | 0,81 \pm 0,08 | 0,80 \pm 0,06 | 0,81 \pm 0,07 | NS |
| FSH [U/l] | 87,92 \pm 44,0 | 63,1 \pm 34,1 | 50,1 \pm 28,3 | <0,05 | 62,5 \pm 32,3 | 67,3 \pm 30,1 | 64,7 \pm 32,1 | NS |
| estradiol [ng/l] | 12,5 \pm 5,5 | 27,9 \pm 24,8 | 52,2 \pm 45,4 | <0,02 | 12,9 \pm 4,0 | 12,7 \pm 10,2 | 14,3 \pm 11,6 | NS |

Tab. V. Wpływ zastosowania łącznej ciągłej podaży przezskórnej 17 β -estradiolu oraz doustnej dydrogesteronu (grupa A) oraz wpływ 12-miesięcznej obserwacji grupy kontrolnej na stężenie glukozy i insuliny surowicy krwi

| parametr | GRUPA C n=25 | | | | GRUPA KONTROLNA n=10 | | | |
|-----------------------------------|--------------------|-----------------|------------------|-------|-------------------------|-----------------|-----------------|----|
| | przed leczeniem | 6. mies. HTZ | 12. mies. HTZ | p | wizyta I | 6. mies. | 12. mies. | p |
| glikemia na czczo [mmol/l] | 5,4 \pm 1,0 | 4,9 \pm 1,0 | 4,8 \pm 1,0 | NS | 5,9 \pm 1,0 | 5,4 \pm 0,78 | 5,6 \pm 1,0 | NS |
| glikemia w 60. min OGTT [mmol/l] | 7,8 \pm 2,5 | 6,7 \pm 2,4 | 6,6 \pm 1,4 | <0,05 | 8,1 \pm 2,0 | 7,1 \pm 1,2 | 9,3 \pm 1,9 | NS |
| insulinemia na czczo [mU/l] | 7,8 \pm 4,6 | 6,0 \pm 2,6 | 5,9 \pm 2,1 | NS | 7,6 \pm 4,4 | 8,7 \pm 4,5 | 7,4 \pm 4,1 | NS |
| insulinemia w 60. min OGTT [mU/l] | 43,8 \pm 25,2 | 33,6 \pm 24,0 | 34,3 \pm 13,2 | NS | 45,7 \pm 7,3 | 57,4 \pm 39,9 | 46,3 \pm 27,8 | NS |

nych grup, w okresie 12 mies., nie stwierdzono zmian masy ciała i rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (tab. II–IV).

Wzrost stężenia 17 β -estradiolu w surowicy, połączony z podażą dydrogesteronu w grupie A, związany był z tendencją obniżenia stężenia tak glukozy i insuliny na czczo, jak i glukozy i insuliny po obciążeniu. Jednak, jedynie obniżenie średniego stężenia glukozy w 60. min po obciążeniu w 12. mies. leczenia sięgnęło poziomu znamienności statystycznej (z 7,8 \pm 2,5 mmol/l do 6,6 \pm 1,4 mmol/l; p<0,05) (tab. V). Doustna podaż 17 β -estradiolu

wraz z dydrogesteronem także spowodowała tendencję zniżkową glikemii i insulinemii. Jednak poziom istotności statystycznej obserwowano tylko przy obniżeniu średniego stężenia glukozy na czczo w 12. mies. leczenia (z 5,5 \pm 0,7 mmol/l do 4,6 \pm 0,6 mmol/l; p<0,05) (tab. VI). Odwrócenie opisanego powyżej trendu wystąpiło przy dodaniu do przezskórnej podaży estradiolu octanu medroksyprogesteronu. Wystąpił trend wzrostu stężenia glikemii i insulinemii. Stężenie średnie insuliny na czczo (z 6,4 \pm 2,7 mU/l do 9,5 \pm 5,3 mU/l) oraz

Tab. VI. Wpływ zastosowania łącznej ciągłej podaży doustnej 17β-estradiolu oraz doustnej dydrogesteronu (grupa B) oraz wpływ 12-miesięcznej obserwacji grupy kontrolnej na stężenie glukozy i insuliny surowicy krwi

| parametr | GRUPA C n=10 | | | | GRUPA KONTROLNA n=10 | | | |
|-----------------------------------|--------------------|-----------------|------------------|-------|-------------------------|-----------|-----------|----|
| | przed leczeniem | 6. mies. HTZ | 12. mies. HTZ | p | wizyta I | 6. mies. | 12. mies. | p |
| glikemia na czczo [mmol/l] | 5,5±0,7 | 4,7±0,7 | 4,6±0,6 | <0,02 | 5,9±1,0 | 5,4±0,78 | 5,6±1,0 | NS |
| glikemia w 60. min OGTT [mmol/l] | 8,0±1,7 | 7,6±1,3 | 7,7±1,4 | NS | 8,1±2,0 | 7,1±1,2 | 9,3±1,9 | NS |
| insulinemia na czczo [mU/l] | 7,8±4,6 | 6,0±2,6 | 5,9±2,1 | NS | 7,6±4,4 | 8,7±4,5 | 7,4±4,1 | NS |
| insulinemia w 60. min OGTT [mU/l] | 47,3±25,6 | 36,8±24,1 | 32,2±10,4 | NS | 45,7±7,3 | 57,4±39,9 | 46,3±27,8 | NS |

Tab. VII. Wpływ zastosowania łącznej ciągłej podaży przezskórnej 17β-estradiolu oraz doustnej medroksyprogesteronu (grupa C) oraz wpływ 12-miesięcznej obserwacji grupy kontrolnej na stężenie glukozy i insuliny surowicy krwi

| parametr | GRUPA C n=17 | | | | GRUPA KONTROLNA n=10 | | | |
|-----------------------------------|--------------------|-----------------|------------------|-------|-------------------------|-----------|-----------|----|
| | przed leczeniem | 6. mies. HTZ | 12. mies. HTZ | p | wizyta I | 6. mies. | 12. mies. | p |
| glikemia na czczo [mmol/l] | 4,8±0,6 | 4,7±0,7 | 5,0±0,6 | NS | 5,9±1,0 | 5,4±0,78 | 5,6±1,0 | NS |
| glikemia w 60. min OGTT [mmol/l] | 6,0±1,7 | 6,3±1,0 | 6,4±2,1 | NS | 8,1±2,0 | 7,1±1,2 | 9,3±1,9 | NS |
| insulinemia na czczo [mU/l] | 6,4±2,7 | 7,0±4,0 | 9,5±5,3 | <0,05 | 7,6±4,4 | 8,7±4,5 | 7,4±4,1 | NS |
| insulinemia w 60. min OGTT [mU/l] | 48,0±20,9 | 83,5±61,9 | 51,0±28,9 | <0,05 | 45,7±7,3 | 57,4±39,9 | 46,3±27,8 | NS |

w 60. min po obciążeniu (z 48,0±20,9 mU/l do 83,5±61,9 mU/l) było w 12. mies. leczenia istotnie statystycznie wyższe ($p<0,05$) niż w chwili rozpoczęcia badania (tab. VII). W grupie kontrolnej nie obserwowano zmian średnich stężeń glukozy i insuliny w surowicy (tab. IV, V).

Dyskusja

Zastosowane różnych schematów hormonalnej terapii zastępczej w zależności od indywidualnych potrzeb pacjentek miały wpływ na zmiany stężenia glukozy i insuliny na przestrzeni 12-miesięcznej obserwacji. Wprowadzenie dydrogesteronu jako komponenty gestagenu spowodowało obniżenie średniego stężenia glukozy w surowicy. Droga podania (przezskórna czy doustna) estradiolu we wszystkich przypadkach nie miała wpływu na zaobserwowane zmiany. Podany octan medroksyprogesteronu jako komponenta gestagenu w przezskórnej suplementacji 17β-estradiolu oddziaływał głównie na stężenia insuliny w surowicy. Wszystkie rodzaje zastosowanej hormonalnej terapii zastępczej nie miały wpływu na masę, jak i na rozkład tkanki tłuszczowej pośrednio mierzony poprzez pomiar BMI i WHR.

Dansuk i wsp. [23] wykazali wzrost wrażliwości na insulinę po 3 mies. stosowania doustnej podaży 2 mg estradiolu i 10 mg dydrogesteronu u kobiet po meno-

pauzie. Ta sama grupa obserwowała brak zmian wrażliwości receptora insulinowego po 3-miesięcznym stosowaniu 2 mg estradiolu i 2,5 mg medroksyprogesteronu [23]. Os i wsp. [24] zastosowali przezskórną podaż 17β-estradiolu w grupie 99 pacjentek z chorobą niedokrwinną serca i uzyskali obniżenie oporności receptora insulinowego. Dołączenie doustnej podaży octanu medroksyprogesteronu przez 3 mies. spowodowało osłabienie tego efektu [24]. Lindheim i wsp. [25] zastosowali identyczny z naszym schemat hormonalnej terapii zastępczej w grupie o podobnej liczebności i stwierdzili negatywny wpływ dodania 10 mg octanu medroksyprogesteronu do przezskórnej podaży 0,05 mg/24 godz. 17β-estradiolu na wrażliwość receptora insulinowego. Należy jednak wspomnieć o badaniu Chmouliovsky i wsp. [26], którzy w grupie 12 pacjentek po menopauzie obserwowali obniżenie stężenia insuliny w surowicy po 3 mies. stosowania przezskórnie 0,05 mg/24 godz. 17β-estradiolu oraz doustnie 5 mg octanu medroksyprogesteronu. Rozbieżności tych wyników z uzyskanymi przez nas może tłumaczyć niższa dawka zastosowanego gestagenu oraz obserwowany przez tę grupę badaczy spadek tak masy ciała, jak i WHR w tej grupie pacjentek. W grupie kobiet, u których zastosowano medroksyprogesteron jako składnik gestagenu HTZ, masa tkanki tłuszczowej oraz WHR nie uległy istotnej statystycznie

zmianie przez 12 mies. Stojanovic i wsp. [27] w grupie 14 pacjentek z cukrzycą typu 2 zastosowali przezskórnie 0,08 mg/24 godz. 17 β -estradiolu oraz doustnie 10 mg dydrogesteronu przez 12 mies. i stwierdzili obniżenie stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) przy braku zmian wskaźnika glukoza/insulina. Soranna i wsp. [28] zastosowali przez 3 mies. doustną podaż 2 mg estradiolu wraz z 10 mg dydrogesteronu i stwierdzili obniżenie stężenia insuliny i wzrost stężenia glukozy w trakcie doustnego testu obciążenia glukozą. Borissova i wsp. [29] zastosowali identyczne do naszych schematy HTZ z dydrogesteronem i uzyskali w przypadku przezskórnej suplementacji estradiolu wzrost wrażliwości insulinowej o 50%, a w przypadku podaży doustnej o 23%.

Wniosek

Rodzaj zastosowanego w hormonalnej terapii zastępczej gestagenu w większym stopniu niż droga podaż estradiolu przez 12 mies. może mieć wpływ na zmiany metabolizmu insuliny i glukozy u kobiet po menopauzie.

Piśmiennictwo

- Godsland IF. Estrogen deprivation and hormone replacement therapy: effects on glucose and insulin metabolism and the metabolic syndrome. In: Lauritzen Ch, Studd J (red.). *Current Management of the menopause*. Taylor&Francis, Abingdon 2005.
- Walton C, Godsland I, Proudler A, et al. The effects of the menopause on insulin sensitivity, secretion and elimination in non-obese, healthy women. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 466-73.
- Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, et al. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in US population aged 20-74 yr. *Diabetes* 1987; 36: 523-34.
- Shadoan MK, Zhang L, Wagner JD. Effects of hormone therapy on insulin signalling proteins in skeletal muscle of cynomolgus monkeys. *Steroids* 2004; 69: 313-18.
- Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabet* 2004; 47: 1175-87.
- Bonds DE, Lasser N, Qi L, et al. The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: the Women's Health Initiative randomised trial. *Diabet* 2006; 49: 459-68.
- Goodrow GJ, L'Hommedieu GD, Gannon B, et al. Predictors of worsening insulin sensitivity in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 355-61.
- Crespo CJ, Smit E, Snelling A, et al. Hormone replacement therapy and its relationship to lipid and glucose metabolism in diabetic and nondiabetic postmenopausal women: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Diabetes Care* 2002; 25: 1675-80.
- Godsland IF. The influence of female sex steroids on glucose metabolism and insulin action. *J Int Med* 1996; 240, Suppl. 738, 1-65.
- Araujo DA, Farias ML, Andrade AT. Effects of transdermal and oral estrogen replacement on lipids and glucose metabolism in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Climacteric* 2002; 5: 286-92.
- Cheung AP. Acute effects of estradiol and progesterone on insulin, lipids and lipoproteins in postmenopausal women: a pilot study. *Maturitas* 2000; 28: 45-50.
- Elkind-Hirsch K, Sherman L, Malinak R. Hormone replacement therapy alters insulin sensitivity in young women with premature ovarian failure. *J Clin Endocr Metab* 1993; 76: 472-75.
- Simonoski K, Goss P, Drucker DJ. The Cushing Syndrome induced by medroxyprogesterone acetate. *Ann Intern Med* 1989; 111: 758-60.
- Luotola H, Pyorala T, Loikkanen M. Effects of natural oestrogen/progestogen substitution therapy on carbohydrate and lipid metabolism in post-menopausal women. *Maturitas* 1986; 8: 245-53.
- Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Dembinska-Kiec A, et al. Insulin resistance and lipids in hypertensive women on hormone replacement therapy. *Blood Press* 2002; 11: 28-34.
- Godsland I, Gangar K, Walton C, et al. Insulin resistance, secretion and elimination in postmenopausal women receiving oral or transdermal hormone replacement therapy. *Metabolism* 1993; 42: 846-53.
- Spencer CP, Godsland IF, Cooper AJ, et al. Effects of oral and transdermal 17 β -estradiol with cyclical norethindrone acetate on insulin sensitivity, secretion and elimination in postmenopausal women. *Metabolism* 2000; 49: 742-47.
- Davidson MH, Maki KC, Marx P, et al. Effects of continuous estrogen and estrogen-progestin replacement regimens on cardiovascular risk markers in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3315-25.
- Li C, Samsioe G, Borgfeldt C, et al. Low-dose hormone therapy and carbohydrate metabolism. *Fertil Steril* 2003; 79: 550-55.
- De Cleyn K, Buytaert P, Coppens M. Carbohydrate metabolism during hormonal substitution therapy. *Maturitas* 1989; 11: 235-42.
- Crook D, Godsland IF, Hull J, Stevenson JC. Hormone replacement therapy with dydrogesterone progestin and estradiol-17 β : effects on serum lipoproteins and on glucose tolerance during 24 months follow-up. *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104: 298-304.
- Szefko K, Rogatko I, Milewicz T, et al. The effect of hormone therapy on the enteroinsular axis. *Menopause* 2005; 12, 5: 630-38.
- Dansuk R, Unal O, Karsidag YK, et al. Evaluation of the effects of various gestagens on insulin sensitivity, using homeostatic model assessment, in postmenopausal women on hormone replacement therapy. *Gynecol Endocrinol* 2005; 20: 1-5.
- Os I, Os A, Abdelnoor M, et al. Insulin sensitivity in women with coronary heart disease during hormone replacement therapy. *J Womens Health (Larchmt)* 2005; 14: 137-45.
- Lindheim SR, Duffy DM, Kojima T, et al. The route of administration influences the effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1994; 62: 1176-80.
- Chmouliovsky L, Habicht F, James RW, et al. Beneficial effect of hormone replacement therapy on weight loss in obese menopausal women. *Maturitas* 1999; 16: 147-53.
- Stojanovic ND, Kwong P, Byrne DJ, et al. The effects of transdermal estradiol alone or with cyclical dydrogesterone on markers of cardiovascular disease risk in postmenopausal women with type 2 diabetes: a pilot study. *Angiology* 2003; 54: 391-99.
- Soranna L, Cucinelli F, Perri C, et al. Individual effect of E2 and dydrogesterone on insulin sensitivity in post-menopausal women. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 547-50.
- Borissova AM, Tankova T, Kamenova P, et al. Effect of hormone replacement therapy on insulin secretion and insulin sensitivity in postmenopausal diabetic women. *Gynecol Endocrinol* 2002; 16: 67-74.